

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1960

THÈSE 839^{N°}

POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Bernard, Julien VILLART

Ex-Interne de la Maison de Santé des Gardiens de la Paix

Né le 5 Juin 1933, à VILLEJUIF (Seine)

présentée et soutenue publiquement le

LES FORMES FAMILIALES
DU LUPUS ERYTHEMATEUX DISSEMINÉ

Président : Monsieur M. LEMAIRE (Professeur)

D. P. TAIB
8, Rue Casimir Delavigne
PARIS - VI^e

1960

2

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

-:-

Année 1960

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Bernard, Julien VILLART

Né le 5 juin 1933 à Villejuif (Seine)

Ex-Interne de la Maison de Santé
des Gardiens de la Paix

-:-

Présentée et soutenue publiquement
le

-:-

LES FORMES FAMILIALES
DU LUPUS ERYTHEMATEUX DISSEMINÉ

-:-

Président : Monsieur M. LEMAIRE (Professeur)

-:-

D.P. TAIB
8, rue Casimir-Delavigne
PARIS
1960.

clo
162



PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. AUBIN (A), BENARD (H), BROcq (P), BULLIARD (H),
 CADENAT (F), CHABROL (E), CHAMPY (C), CHEVALLIER (P),
 DEBRE (R), DONZELOT (E), GASTINEL (P), GUILLAIN (G),
 HALPHEN (E), HARVIER (P), HAZARD (R), HEUYER (G),
 LANTUEJOUL (P), LAROCHE (G), LAUBRY (C), LEVY-SOLAL (E),
 LHERMITTE (J), LIAN (C), LOEPER (M), MARION (G),
 MATHIEU (P), MOCQUOT (P), MONDOR (H), MONOD (R),
 MOREAU (R), MULON (P), OLIVIER (E), RICHET (C),
 STROHL (A), TANON (L), VELTER (E).

DOYEN	Léon BINET
	Membre de l'Institut
ASSESEUR	Jean VERNE

I.- PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	CORDIER (G)
Anatomie (Ch. à titre personnel)	DELMAS (A)
Anatomie pathologique	DELARUE (J)
Anesthésiologie	BAUMANN (J)
Bactériologie	FASQUELLE (R)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P)
Biologie médicale	FAUVERT (R)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J)
Clinique carcinologique	REDON (H)
Clinique cardiologique	MOUQUIN (M)
(Beaujon)	SICARD (A)
(Cochin)	QUENU (J)
Cliniques chirurgicales (Hôtel-Dieu)	GOSSET (J)
(Saint-Antoine)	MOULONGUET (P)
(Salpêtrière)	
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique	FEVRE (M)
Clinique chirurgicale orthopé- dique et réparatrice	MERLE d'AUBIGNE (R)
Clinique de chirurgie cardio- vasculaire	de GAUDART d'ALLAINES
Clinique de chirurgie pleuro- pulmonaire	MATHEY (J)
Clinique endocrinologique	DECOURT (J)
Clinique génétique médicale	LAMY (M)
Clinique gynécologique	FUNCK-BRENTANO (P)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	DEGOS (R)
Clinique des maladies des enfants	CATHALA (J)

MM.

Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET (P)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY (J)
Clinique des maladies métaboli- ques	HAMBURGER (J)
Clinique des maladies du sang	MARCHAL (G)
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE (T)
(Broussais	GENNES (L. de)
(Cochin	JUSTIN-BESANCON (L)
(Hôtel-Dieu	BARIETY (M)
Cliniques médicales (Lariboisière	SOULIE (P)
(Pitié	DREYFUS (G)
(St-Antoine	KOURILSKY (R)
Clinique médicale d'hydrologie thérap. et climatologie	DEBRAY (C)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT
Clinique médico-sociale du dia- bète sucré et des maladies de la nutrition	DEROT (M)
Clinique de neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS (D)
(Baudelocque	LACOMME (M)
Cliniques (Port-Royal	N...
obstétricales (Tarnier	VARANGOT (J)
Clinique ophtalmologique	RENARD (G)
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBRY (M)
Clinique de pédiatrie sociale	MARIE (J)
Clinique de pneumo-phtisiologie	BERNARD (E)
Clinique psychiatrique infantile	MICHAUX (L)
Clinique de puériculture	LELONG (M)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale	COSTE (F)
Clinique stomatologique	DECHAUME (M)
Clinique thérap. chirurgicale	SENEQUE (J)
Clinique thérap. médicale	LEMAIRE (A)
Clinique urologique	FEY (B)
Electrophysiologie médicale	DJOURNO (A)
Embryologie	GIROUD (A)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	N...
Histologie	VERNE (J)
Hygiène des collectivités (ch. à t.pers.)	DEPARIS
Hygiène et clinique de la pre- mière enfance	TURPIN (R)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P)
Médecine du Travail	DESOILLE (H)

	MM.
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R)
Parasitologie	GALLIARD (H)
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R)
Pathologie exotique	LAVIER (G)
Pathologie expérimentale et comparée	LENEGRE (J)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale ch. à t. pers.	MERKLEN (F.P)
Pathologie médicale	N...
Pathologie et therap.générales	GARCIN (R)
Pharmacologie et matière médicale	CHEYMOL (J)
Physiologie	BINET (L)
Physiologie (ch. à t. pers.)	BARGETON (D)
Physique médicale	DOGNON (A)
Radiologie médicale	DESGREZ (H)
Technique chirurgicale	PATEL (J)
Thérapeutique	BROUET (G)

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS
AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

	MM.
	(CABROL (C)
Anatomie	(COUINAUD (C)
	(OLIVIER (G)
	(GAUTHIER-VILLARS
	((Melle P) pr.s.ch.
Anatomie pathologique	(BUSSE (F)
	(GOUYGOU (Ch)
	(ORCEL (L)
	(PAILLAS (J)
Anesthésiologie	VOURC'H (G)
	(NEVOT (A) pr.s.ch.
	(BARBIER (P)
Bactériologie	(CHRISTOL (D)
	(TOURNIER (P)
	(DESGREZ (P) pr.s.ch.
Biochimie médicale	(POLONOVSKI (J) m.conf.
	(SCHAPIRA (G) m.conf.
Biologie médicale	BOURLIERE (F) n.conf.
	(DENOIX (P)
Carcinologie	(MATHE (G)
Dermato-Syphiligraphie	DUPERRAT (B)
Electro-radiologie	LEDOUX-LEBARD (G)
Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H)
	(BILSKI-PASQUIER (G)
Hématologie	(DAUSSET (J)
	(COUJARD (R) pr.s.ch.
Histologie	(MAROIS (M)
	(BACARDOT (J)

	MM.
Hydrologie	CORNET (A)
Hygiène	(BOYER (J) pr.s.ch.
	(CORRE-HURST (Mme L)
Maladies infectieuses	(BASTIN (R)
	(DUPONT (V)
	(DEROBERT (L) pr.s.ch.
Médecine légale	(HADENGUE (A)
	(FOURNIER (E)
	(GUENIOT (M)
Médecine du travail	ALBAHARY (C)
Neuro-chirurgie	DAVID (M)
Neurologie	LHERMITTE (F)
	(GRANJON (A)
	(HERVET (E)
	(LE LORIER (G)
Obstétrique	(MORIN (P)
	(MUSSET (R)
	(ROBEY (M)
	(THOYER-ROZAT (J)
Ophtalmologie	(BREGEAT (P)
	(SARAUX (H)
Orthopédie	(JUDET (R)
	(RAMADIER (J)
Oto-rhino-laryngologie	DERAIN (J)
Parasitologie	(BRUMPT (L.C) pr.s.ch.
	(CHABAUD (A)
	(BARCAT (J)
	(BINET (J.P.)
	(CAUCHOIX (J)
	(CHATELIN (C.L.)
	(DUBOST (Ch)
	(DUBOST (Cl)
	(FAUREL (J)
Pathologie chirurgicale	(FLABEAU (F)
	(GERMAIN (A)
	(LAURENCE (G) agr.pers.
	(LORTAT-JACOB (J.L)
	(LOYGUE (J)
	(MERCADIER
	(PERROTIN (J)
	(ROBERT (H)
	(THOMERET (G)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J)
	(CROSNIER (J)
Pathologie expérimentale	(HARTMANN (L)
	(LOEPER (J)
	(MAURICE (J)

	MM.
Pathologie expérimentale	(PLAS (F)
	(RICHET (G)
	(AUSSANNAIRE (M)
	(BOUR (H)
	(BOUVIER (J)
	(BOUVRAIN (Y)
	(BRICAIRE (H)
	(BRISSAUD (H)
	(BROCARD (H)
	(BUGE (A)
	(CASTAIGNE (P) m.conf.
Pathologie médicale	(CATINAT (J)
	(CONTAMIN (F)
	(COURY (C)
	(FREZAL (J)
	(HOUSSET (E)
	(LAROCHE (Cl)
	(LESOBRE (R)
	(MACREZ (C)
	(NICK (J)
	(PEQUIGNOT (H)m.conf.
	(ROYER (P)
	(WOLFROMM (R)
	(JOSEPH (R)
	(MANDE (R)
Pédiatrie-Puériculture	(MOZZICONACCI (P)
	(POLONOVSKI (C)
	(ROSSIER (A)
	(LEVY (Melle J)pr.s.ch.
Pharmacologie	(BOISSIER (J)
	(LECHAT (P)
	(PARROT (J)pr.s.ch.
Physiologie	(DEJOURS (P)
	(GOUGEROT (L)m.conf.
Physique médicale	(KELLERSHON
Pneumo-phthisiologie	KREIS (B)
Psychiatrie	PICHOT (P)
Psychiatrie infantile	DUCHE (D)
Rhumatologie	DELBARRE (F)
	(CERNEA (P)
Stomatologie	(CHAPUT (Mme A)m.c.agr.
	(GRELLET (M)
	(CHASSAGNE (P)
Thérapeutique	(LAMOTTE (M)
Urologie	QUENU (L)

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

MM.

MM.

Clinique chirg.	(ABOULKER (P)	Clinique neuro-	
	(AMELINE (A)	rhumatol.	SEZE (S.de)
	(HUGUIER (J)		(GRASSET (J)
	(LEGER (L)		(LEPAGE (F)
	(OLIVIER (C)	Clinique obsté-	(MAYER (M)
Clinique médicale	(PADOVANI (P)	tricale	(MERGER (P)
	(POILLEUX (F)		(RAVINA (J)
	(ROUX (M)	Clinique oph-	(DESVIGNES (P)
	(VERNE (J.M.)	talmologique	(OFFRET (G)
	(HAGUENEAU (J)	Clinique oto-	
	pr.s.ch.	rhino-laryng.	MADURO (R)
	(BOUDIN (G)	Clinique pédi-	
	(CONTE (M)	trique et pué-	
	(DOMART (A)	riculture	LAPLANE (R)
	(MILLIEZ (P)	Clinique psy-	
	(PERRAULT (M)	chiatrique	BARUK (H)
	(RAMBERT (P)	Clinique uro-	
	(THIEFFRY (S)	logique	KUSS (R)
	(TURIAF (J)		

IV - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie MM. HAUDUROY (P) pr.s.ch.
 Biochimie médicale ZETTORI (J) pr.à t.pers
 Pathologie chirurgicale RUDLER (J) pr.s.ch.

Secrétaire général de la Faculté M. LENA (J)
 Secrétaires Mme BEURLAND (H), Melle CHAINTREUIL (G)
 Melle HURE (A)
 Conservateur, chargé de la direction
 de la Bibliothèque M.le Dr HAHN (A)
 Conservateurs Melles DUMAITRE (P), GOICHON (A.M)
 Bibliothécaires Mme CONTET (J), Melles LAURENT (H)
 LE NOIR (G), QUIEVREUX (E)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole
 a arrêté que les opinions émises dans les disserta-
 tions qui lui seront présentées, doivent être consi-
 dérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend
 leur donner aucune approbation ni improbation.

A ma Femme,

A ma Fille

A mes Parents,

A ma Soeur,

A mes Oncle et Tante,

A ma Famille.

A notre Maître,

Monsieur le Docteur R. GUEULLETTE,

Chirurgien honoraire de l'Hôpital
Bichat,

Chirurgien Chef de la Maison de Santé
du Gardien de la Paix,

Qu'il veuille bien trouver ici
l'expression de notre reconnaissance.

A mes Maîtres de la Maison de Santé du
Gardien de la Paix,

Monsieur le Docteur CHEVALLIER,
Monsieur le Docteur BALLADE,
Monsieur le Docteur NEYRAUD,
Monsieur le Professeur Agrégé DUHAMEL,
Monsieur le Docteur BENASSY,
Monsieur le Docteur BOISSONAT,
Madame le Docteur FAYOT-PETITMAIRE,
Monsieur le Docteur COURTOIS-SUFFIT,
Mademoiselle le Docteur STEINBERG,

A mes Maîtres dans les Hôpitaux de Paris.

LES FORMES FAMILIALES
DU LUPUS ERYTHEMATEUX DISSEMINÉ

- :-

- I -

INTRODUCTION

-:-

Après avoir été considéré comme une affection purement dermatologique, le lupus érythémateux rentre aujourd'hui dans le groupe vaste et diffus des collagénoses, avec tout ce que ce terme comporte encore d'incertitude étiopathogénique.

C'est pourquoi tant de travaux cliniques, tant de recherches cytologiques, tant d'hypothèses étiologiques et pathologiques ont été consacrées, en particulier ces dernières années, à une affection qui d'une part ne semble pas rare, d'autre part qui comporte un pronostic très sombre, et qui enfin ne répond que de façon partielle et inconstante à des thérapeutiques fort diverses.

Tout ce qui peut faire avancer la question du lupus érythémateux doit donc être bien accueilli ; et comme toujours dans le cas de problèmes pathogéniques, l'étude des cas familiaux apporte sinon des certitudes, du moins des éléments intéressants dans la discussion anatomoclinique et étiopathogénique de la maladie.

C'est dans ce but que nous avons entrepris la modeste étude présentée ici. Sans faire oeuvre originale, elle pourra peut-être contribuer à clarifier des faits d'observation et à leur proposer des hypothèses explicatives.

Le lupus érythémateux a d'abord été appelé lupus de Cazenave, avec la définition suivante : "Dermatose bien différente cliniquement du lupus vulgaire (ou tuberculeux) et caractérisée par une rougeur de la peau, une desquamation plus ou moins marquée, et une tendance cicatricielle des téguments." Sous cette dénomination, on aurait, selon BROCCQ, confondu deux dermatoses différentes :

- le lupus érythémateux symétrique aberrant, ou érythème centrifuge symétrique ou vespertilio, affection superficielle, à extension rapide, de nature inconnue ;

- le lupus érythémateux fixe, qui est un processus lent, intéressant la peau plus profondément, et qui était considéré comme une probable variété de tuberculose locale.

Par conséquent, pendant longtemps, le lupus érythémateux a été considéré comme une maladie purement cutanée. Ce n'est vraiment qu'avec KAPOSI, puis avec BESNIER entre 1872 et 1891, que le lupus érythémateux commence à être considéré comme une maladie générale. On devait par la suite y intégrer la maladie de Libman-Sachs, endocardite verruqueuse décrite par ces auteurs en 1924. Puis, en 1932, GROSS met en évidence, dans de belles recherches anatomopathologiques, la présence de blocs colorés à l'hématoxyline d'origine nucléaire.

C'est en 1935 que BAEHR, KLEMPERER et SCHIFFREIN devaient apporter la conclusion selon laquelle il existe, dans le lupus érythémateux une atteinte plus ou moins généralisée de tout le système artériolaire, atteinte comportant une endothélite.

A cette conception artériolaire s'est enfin substituée la thèse d'une altération des tissus conjonctifs extra-cellulaires, frappant la substance fondamentale, et essentiellement de nature physico-chimique, ce que KLEMPERER, POLLACK et BAERH en 1941 devaient décrire en partant de faits concrets d'observation. En 1948, HARGRAVES apporte une notion capitale, celle de la présence, dans la moelle osseuse des malades, de la cellule L.E. L'année suivante, 1949, HAZERICK décrit dans le sérum le L.E. Factor.

La connaissance, sur la plan anatomoclinique, de lésions viscérales plus ou moins généralisées, rénales toujours, cardiaques, pleurales, méningées, hépatiques, spléniques, ganglionnaires, articulaires, souvent, apporte la dernière preuve de la nature générale de la maladie qui perd ainsi toute délimitation dermatologique, malgré l'importance et souvent la précocité des déterminations dermatiques.

Les cas familiaux ne pouvaient évidemment être connus et décrits qu'à partir du moment où la maladie acquérait ce caractère général seul susceptible d'expliquer, nous le verrons, les transmissions de mère à enfant, ou l'apparition de la maladie dans une fratrie. C'est en 1951 que nous trouvons la première observation familiale à notre connaissance : publiée en U.R.S.S. en langue russe, nous n'avons pu en prendre connaissance et nous ne possédons sur elle aucun détail.

Par contre, cette même année 1951, DAVIS et GUTRIGE, aux Etats-Unis, publiaient un cas de lupus érythémateux généralisé, "disséminé", chez deux jumelles monozygotes, dont l'une atteinte en outre de diabète sucré.

Encore en 1951, P. BONDET, de Lyon, a vu évoluer un lupus érythémateux chez la mère et la fille.

Le VIIIème Congrès de l'Association des Dermatologistes et Syphiligraphes de langue française, tenu à Nancy et Vittel en mai 1953, a exposé l'ensemble de nos connaissances sur l'affection, mais n'a pas cité les cas familiaux. Les communications de PAUTRIER, WATRIN, B. DUPERRAT, BEUREY, ont permis de mieux préciser la nature anatomo-clinique de la maladie. De 1953 également, date un cas familial de lupus érythémateux généralisé décrit par PIROFSKY et SHEARN de New York.

R.G. BRIDGE et F.E. FOLEY, en 1954, ont été des premiers à signaler la possibilité d'une transmission transplacentaire du facteur L.E. de la mère malade à l'enfant qui lui demeure généralement indemne. Cette transmission par voie placentaire a été également observée et décrite par BERLYNE et ses collaborateurs en 1957, puis par BURMAN et OLIVER, par MIJET et OLSEN en 1958.

Sur le plan clinique, C. GRUPPER et J. DAVID ont rapporté en 1955, un cas de lupus érythémateux familial frappant simultanément une femme et son fils. GLAGOW et GEHCMAH en 1956 décrivent un cas familial atteignant une femme de 44 ans et sa fille de 18 ans; ces auteurs trouvent dans la littérature 5 autres observations familiales de lupus érythémateux mais pensent que 3 seulement d'entre elles sont suffisamment documentées pour pouvoir être retenues à titre d'exemples.

En 1957, LEONHARDT décrit un lupus érythémateux généralisé, frappant 3 membres d'une

fratrie de 14 enfants. Chaque malade présentait en outre une hyper-gammaglobulinémie, retrouvée, isolée, sans lupus érythémateux, chez 5 autres frères et soeurs. L'auteur pense qu'il pourrait s'agir d'une tendance héréditaire à l'hyper-gammaglobulinémie et donnant lieu dans certains cas, au lupus érythémateux.

AGRANAT et BERSOHN toujours en 1957, ont vu survenir un lupus érythémateux chez une femme de 30 ans et sa soeur âgée de 45 ans. La première malade avait été suivie et traitée pendant cinq années sur le diagnostic d'arthrite avant que le lupus érythémateux ne soit reconnu. Le traitement par chloroquine phosphatique fut efficace. La soeur présentait un tableau clinique évoquant l'arthrite rhumatismale depuis six ans au moment où le diagnostic de lupus érythémateux a été porté.

Chez deux jumeaux monozygotes, WAGENHALS et BURGESSON ont vu un lupus érythémateux évoluer jusqu'à la mort. Seul le cas de DAVIS et GUTRIDGE concernait également une paire de jumeaux monozygotes.

Citons enfin, publiée en 1959, l'étude génétique de Mac KUSICK consacrée aux maladies du tissu conjonctif, au nombre desquels figure le lupus érythémateux. Enfin, MARLOW, PEABODY et NICKEL viennent de faire paraître (1960) une étude du lupus érythémateux, de forme familiale, une observation concernant deux soeurs, une autre, une mère et sa fille.

Nous disposons donc d'un certain nombre d'exemples de lupus érythémateux d'apparition familiale ; TOURAINE, il y a quelques années, pensait qu'une quarantaine de cas avait déjà été signalée.

Nous avons adopté le plan de travail que voici :

- Après un rappel anatomoclinique du lupus érythémateux, nous envisagerons l'étiologie et la pathogénie de la maladie, en insistant sur le rôle de la "L.E. cell" et du "L.E. factor".

- Puis, nous aborderons l'étude des formes familiales :

- . passage transplacentaire du facteur L.E. chez la femme enceinte atteinte de lupus érythémateux généralisé,

- . cas clinique, concernant l'atteinte simultanée d'une mère et de son enfant, de deux soeurs, de deux jumeaux univitellins.

- II -

RAPPEL ANATOMOCLINIQUE

-:-

On admet actuellement que le lupus érythémateux peut évoluer selon trois formes cliniques différentes : les formes aiguës, qui représentent d'emblée la majorité des cas, mais qui peuvent parfois succéder à un lupus érythémateux chronique, ou même s'intriquer à lui. Les signes généraux sont représentés par la fièvre, les douleurs musculaires et articulaires, un amaigrissement avec asthénie rapidement profonde. Les lésions cutanées apparaissent plus ou moins précocement, sous la forme de taches rouges ou violacées sur le visage, souvent tuméfiées, oedémateuses, parfois squameuses ; en se multipliant, elles peuvent confluer en vespertilio sur le nez, les pommettes, s'étendre à toute la face et rappeler un peu un coup de soleil. Le dos des mains, des doigts, puis le décolleté, le dos des pieds, les avant-bras, les coudes, les épaules, le dos, le tronc, enfin le cuir chevelu, la muqueuse buccale, peuvent être intéressés également, par ordre de fréquence décroissante. On verra les lésions persister plus ou moins longtemps, puis s'atténuer et disparaître en phase d'accalmie, pour réapparaître lors de la poussée suivante. Elles peuvent laisser une atrophie résiduelle rappelant la poïkilodermie (PAUTRIER).

A cette dermatose s'ajoutent des lésions viscérales qui donnent à l'affection son as-

pect de maladie générale. L'atteinte rénale est à peu près constante, et se manifeste par une albuminurie ou une cylindrurie, plus rarement une azotémie. L'atteinte cardiaque fréquente, donne lieu à des souffles, des frottements, une insuffisance cardiaque. KLEMPERER estime à 40 p.100 des cas la fréquence de l'endocardite. Ont été également décrites des déterminations pleurales, méningées, une hépatomégalie, une splénomégalie, une adénomégalie. Enfin, les localisations articulaires sont caractéristiques, avec poly-arthralgies, tableau en imposant pour un rhumatisme articulaire aigu, ou encore pour une poly-arthrite chronique comme dans un cas de COSTE et PIGUET. Les arthropathies peuvent être les premières en date, les lésions cutanées n'apparaissant qu'après plusieurs années. Mais l'inverse est également possible, avec déterminations uniquement cutanées pendant plus ou moins longtemps.

Les signes généraux apparaissent souvent en premier, avec une asthénie, constante, dominant la scène, fatigue intense, rendant la station debout difficile, les mouvements, pénibles. L'amaigrissement est très important, la fièvre peut demeurer pendant des semaines à 39°-40°, ou osciller, avec sueurs profuses. La vitesse de sédimentation est très accélérée, et la sérologie est souvent partiellement positive, ces fausses réactions pouvant donner lieu à des erreurs ou des incertitudes diagnostiques.

L'évolution des formes aiguës est variable, la mort peut survenir dès les premières poussées, ou seulement après la répétition de celles-ci pendant seize ou dix-huit mois. Mais le pronostic reste sombre, puisque la guérison n'est obtenue que dans un tiers des cas, à peine.

Les formes subaiguës sont représentées par les cas ne se terminant pas par la mort, et dont les lésions et les signes généraux se sont atténués. Il s'agit d'une évolution par poussées avec rémissions de plusieurs semaines, de plusieurs mois même, finissant par s'atténuer, et pouvant même aboutir à la guérison si des lésions viscérales définitives le permettent. Dans certains cas "guéris", il persiste un lupus érythémateux fixe.

Il n'est pas impossible enfin de voir le lupus érythémateux s'associer à une autre affection, tuberculose pulmonaire, streptococcémie, hémopathies, ce qui paraît être plus une association fortuite qu'une parenté (sauf peut-être pour certaines hémopathies, que nous trouverons dans un ou deux cas de lupus érythémateux familial).

Par contre, dans le domaine dermatologique, les lésions de poïkilodermatomyosite paraissent fréquentes à DEGOS qui évoque l'hypothèse d'une étiologie commune.

o

Les lésions anatomopathologiques méritent d'être étudiées, car quel qu'en soit le siège, elles ont en commun certains aspects qui signent bien le caractère généralisé de l'affection. Les premières et longtemps les seules connues, les lésions cutanées consistent en une atteinte de l'épiderme, avec dislocation de la couche basale et épaissement du tissu collagène de la vitrée, en une acanthose passagère, suivie d'atrophie épidermique et d'hyperkératose. Ces modifications épidermiques sont considérées par KLEMPERER comme exprimant le retentissement secondaire d'une atteinte primitive du derme, d'abord au

niveau du corps papillaire, et de son tissu collagène. Les lésions épidermiques sont donc sous la dépendance de l'ancienneté de la lésion; une lésion précoce du lupus discoïde chronique pouvant ressembler beaucoup au lupus aigu.

Les lésions viscérales sont :

- L'endocardite abactérienne de Libman-Sachs, présente selon KLEMPERER dans 40 p.100 des cas, plus fréquente encore pour d'autres auteurs. Il s'agit de verrucosités parfois profuses, qui, si elles ne sont que modérément étendues, occupent de préférence les valvules pulmonaires ou tricuspidiennes, ce qui s'oppose à la maladie de Bouillaud, où les verrucosités occupent surtout la paroi ventriculaire et la face pariétale des valvues ; dans 20 p.100 des cas, les lésions restent microscopiques uniquement, GROSS les décrivant comme des lésions histologiques, primitivement endothéliales, les tissus sous-jacents n'étant que secondairement atteints ; KLEMPERER considérant les lésions histologiques comme d'abord profondes, touchant le tissu conjonctif endocarditique et n'atteignant que secondairement l'endothélium.

- Les lésions rénales, très fréquentes, dont l'atteinte vasculaire se traduit par des pétéchies, des cicatrices d'infarctus. Les altérations tubulaires ne sont pas spécifiques, les lésions qui intéressent les glomérules de Malpighi ont par contre un aspect particulier : les parois vasculaires sont augmentées de trois à quatre fois par un épaissement hyalin en anse de fil de fer, avec assez souvent un thrombus hyalin dans la lumière capillaire. La néphrite en dominant parfois l'évolution, donne alors aux

lésions un aspect banal de glomérulite en "pain à cacheter".

- Les lésions artériolaires intéressant la structure pariétale de la tunique vasculaire, sont généralisées, quel que soit l'organe atteint. Pour KLEMPERER, le tissu conjonctif est le premier atteint, l'endothélium n'est lésé que secondairement.

D'autres atteintes viscérales moins constantes, ont été rapportées :

- L'atteinte des séreuses, péricarde surtout, mais aussi plèvre, péritoine,
- l'atteinte des poumons,
- l'atteinte des muscles, des articulations, très fréquemment touchées,
- l'atteinte des ganglions, de la rate, du foie, du pancréas, des voies digestives,
- l'atteinte du système nerveux,
- enfin, l'atteinte des glandes endocrines, thyroïde, surrénales, hypophyse, gonades.

Le facteur histopathologique commun à toutes les lésions viscérales, c'est l'altération de la structure conjonctive. Tous les constituants du tissu collagène sont lésés, élément cellulaire et élément fibrillaire, substance fondamentale. L'altération simultanée de ces trois constituants donne son unité à l'anatomopathologie des différents organes (PAUTRIER). On retrouve de façon constante, à tous les niveaux, les corps colorés à l'hématoxyline décrits par GROSS dès 1932 dans l'endocarde et les végétations valvulaires, et retrouvés par la suite à d'autres niveaux, toujours sous le même aspect de corps ovoïdes colorés en rouge,

un grand nombre d'entre eux ayant la forme et les dimensions des histiocytes et des fibroblastes dont ils semblent bien provenir. La présence des corps de Gross dans le lupus érythémateux aigu est constante, exclusive, et ces éléments semblent bien provenir des noyaux des cellules mésenchymateuses, origine nucléaire qui semble bien confirmée par les examens cytochimiques. Nous y reviendrons à propos de la pathogénie. Disons dès maintenant que ces corps sont des nucléoprotéines contenant de l'acide désoxyribonucléique, la coloration de Feulgen leur donnant une teinte rouge vif, cet acide est en état de dépolymérisation.

La partie extra-cellulaire du tissu conjonctif n'échappe pas aux altérations : la substance fondamentale, qui dans les conditions normales est à peine visible à l'examen microscopique, apparaît cette fois très nettement métachromatique, les fibres collagènes épaissies, rigides, subissent une altération fibrinoïde. Cette turgescence fibrinoïde atteint tout le tissu collagène, et va parfois, par places, jusqu'à la nécrose, ce qui rend compte des épaississements des parois artérielles et artériolaires, l'aspect en anse de fil de fer au niveau du glomérule rénal. Ces troubles généralisés de la substance fondamentale et des fibres collagènes s'accompagnent toujours d'une réaction cellulaire périphérique.

- III -

ETIOPATHOGENIE

-:-

Une cellule lupus érythémateux, un facteur L.E. ont été isolés, qui rendent compte de la nature généralisée de la maladie. Mais, ces éléments sont-ils la cause, ou la conséquence de la maladie ?

La L.E. cell a été trouvée en 1948 par HARGRAVES dans la moelle osseuse héparinée des malades atteints de lupus érythémateux aigu ; elle fut retrouvée l'année suivante, en 1949, par SUDBERG et LICK dans le sang hépariné et centrifugé des malades. Il s'agit d'une cellule polynucléaire neutrophile ; son cytoplasme est occupé par une masse homogène, arrondie ou ovalaire, dont les dimensions sont variables, d'un tiers à quatre fois celles d'une hématie ; elle se colore en bleu-mauve par le May-Grunwald-Giemsa, en rouge par le Wright. La masse peut être assez volumineuse pour occuper tout le cytoplasme dont il ne reste qu'un mince filet périphérique en anneau, le noyau étant lui aussi rejeté à la périphérie du corps étranger, prenant la forme d'un croissant très effilé. Si l'inclusion est de volume moins important, le noyau reste identifiable ainsi que le cytoplasme avec ses granulations neutrophiles. Parfois, encore on trouve un corps en rosette, fait de cellules polynucléaires groupées en arc de cercle, voire même en anneau complet autour d'une

masse homogène arrondie semblable à celles qui existent dans les cellules L.E.

Ces cellules de lupus érythémateux seraient pathognomoniques de la maladie bien que HARGRAVES dise les avoir rencontrées une fois chez un malade atteint de myélome. Sans héparinisation ni centrifugation, par simple sédimentation, ces cellules sont visibles dans le sang coagulé, dans la couche blanche. Pour certains auteurs elles n'apparaissent qu'en poussée aiguë, comporteraient un pronostic particulièrement grave, seraient influencées par la cortisone et l'ACTH : tous faits controversés par des auteurs dignes de foi.

Formées de nucléoprotides, ces cellules sont d'origine nucléaire certaine.

Dans le sérum des malades atteints de lupus érythémateux, HAZERICK a trouvé en 1949 un principe dit L.E. Factor, qui en trente minutes de contact, fait apparaître des L.E. cells dans le produit d'aspiration de moelle osseuse d'un sujet bien portant. Il en est de même pour les éléments blancs du sang périphérique (HAMBURGER 1950). Le facteur L.E. n'existerait ni dans le lupus érythémateux chronique (notion controversée) ni dans les autres maladies du collagène. La globuline gamma en est le support, pourtant les propriétés immunologiques des globulines gamma et du facteur L.E. sont différentes. On a parlé d'auto-anticorps antimésenchymateux et le lupus érythémateux devrait alors être considéré comme une maladie d'auto-immunisation, ces auto-anticorps se confondant alors avec le L.E. factor. Celui-ci agirait en provoquant un bouleversement morpho-chimique d'un lobe du noyau du polynucléaire qui serait expulsé dans le sang où, enveloppé par les

auto-anticorps, il attirerait les polynucléaires en donnant l'image en rosette ; phagocyté par un polynucléaire, il constituerait alors une L.E. cell. Le sérum des malades deviendrait anti-réticulo-endothélial.

Des facteurs étiologiques ont été discutés, comme susceptibles de favoriser l'apparition du lupus érythémateux. Le climat froid et humide, les radiations actiniques, l'exposition au soleil, les régions exposées particulièrement frappées, le prouvent nettement. Les troubles circulatoires constitutionnels, les poussées congestives de la face chez la femme, plus souvent atteinte que l'homme, sont des facteurs dits favorisants. Les facteurs déterminants sont très discutables : la syphilis est dorénavant exclue ; l'étiologie tuberculeuse longtemps soutenue par les Français, la théorie streptococcique, proposée par les Anglo-Saxons, la responsabilité d'un germe spécifique, sont loin d'être démontrées. Peut-être faudrait-il incriminer une infection focale initiale s'exerçant sur un terrain prédisposé et déclenchant une réaction sous forme d'altérations mésenchymateuses à l'origine des symptômes de la maladie.

Rien de précis n'est à retenir du point de vue étiologique. Quant à la pathogénie, on admet actuellement qu'elle est unique pour toutes les formes du lupus érythémateux, qu'elles soient aiguës, subaiguës, ou chroniques. Pour PRIETO, le processus organique des réactions qui rend compte de la symptomatologie du lupus érythémateux a pour première conséquence l'altération du tissu mésenchymateux, de la substance fondamentale collagène, et qui donne dans le sérum une augmentation des gamma-globulines.

Les L.E. cells et le L.E. factor sont souvent considérés comme un phénomène immunologique ; ou bien l'agent causal spécifique du L.E. a une structure chimique analogue à celle des nucléoprotéides mésenchymateuses, ou bien libérés par le processus pathologiques déclenché par la réaction organique qui est à la base de la maladie, l'agent causal spécifique se comporte comme un auto-antigène (MARMONT). Un sérum anti-réticulo-endothélial humain a pu provoquer la formation de L.E. cells (CAPELLI) ; le lupus érythémateux aigu a pu coexister avec une thrombocytopénie (anticorps-antiplaquettes), avec une anémie hémolytique, donnant un test de Coombs positif. Le facteur plasmatique L.E. agirait comme un auto-anticorps sur les noyaux des cellules blanches et sur les cellules mésenchymateuses en provoquant leur homogénéisation, en préparant leur phagocytose, en donnant lieu à la formation de L.E. cells caractéristiques. Ces dernières ne sont que des témoins de la lésion mésenchymateuse avec désintégration de la substance fondamentale et nucléaire, dépolymérisation des acides chondroïtine-sulfurique, désoxyribon sulfurique, action auto-antigénique des polysaccharides avec formation ultérieure d'auto-anticorps. Mais pour que les auto-anticorps se produisent encore faut-il que la dépolymérisation soit très intense : aussi rares sont les L.E. cells dans le lupus érythémateux chronique, alors qu'elles sont plus fréquentes dans les formes subaiguës ; constantes dans les formes aiguës.

Dans le lupus érythémateux aigu avec déterminations viscérales ; on pourrait également faire intervenir une insuffisance du mécanisme de défense vis-à-vis du stress, et cela par suite d'une insuffisance hypophysosurrénalienne. L'intervention surrénale

peut n'être que fonctionnelle, ce qui expliquerait l'efficacité de l'ACTH ; si l'insuffisance surrénale est plus intense, il faut alors recourir à la cortisone.

PAUTRIER, lui, pense que, étant exclues des étiologies tuberculeuse et streptococcique, des facteurs étiologiques multiples sont capables de réaliser le même tableau anatomoclinique ; dans les formes aiguës, on trouve des altérations profondes de tous les éléments du collagène, ce qui n'est pas le cas dans les formes chroniques. Les inclusions homogènes des cellules de HARGRAVES sont des acides désoxyribo-nucléiques dépolymérisés ; elles proviennent de l'attaque des noyaux des polynucléaires par le facteur L.E. associé aux globulines gamma. Facteur qui serait un auto-anticorps, la maladie étant d'auto-agression.

On voit toutes les imprécisions, toutes les obscurités qui continuent à dominer la question du lupus érythémateux. Voyons si les cas familiaux apportent quelque lumière...

- IV -

LES FORMES FAMILIALES

-:-

A - Passage transplacentaire du facteur L.E.

Chez le nouveau-né d'une femme atteinte de lupus érythémateux pendant sa grossesse, la maladie ne semble pas se transmettre, alors que l'on retrouve pendant les premiers temps de la vie néonatale le facteur L.E.

F. MIJER et R.N. OLSEN ont décrit un cas de transmission placentaire probable du facteur L.E. de la mère à son enfant. Chez la femme, on avait porté le diagnostic de lupus érythémateux généralisé et jusqu'à l'âge de sept semaines, l'enfant présentait dans son sang périphérique, des cellules L.E. Les examens se poursuivirent au-delà de cet âge, mais furent ensuite constamment négatifs. Les auteurs concluent avec sagesse qu'un cas unique ne saurait permettre de conclusions ; mais rien ne venait indiquer qu'un phénomène d'hyper-sensibilisation s'était produit immédiatement après la naissance, les cellules L.E. constatées ne semblaient pouvoir provenir que de la mère malade.

BRIDGE et FOLEY ont fait des constatations analogues, à savoir: la présence du phénomène L.E. a été constatée chez le nouveau-né d'une femme atteinte de lupus érythémateux généralisé. La présence de phénomène L.E. chez le nouveau-né a été considérée comme le résul-

tat de la transmission placentaire du facteur L.E. Ici encore, des examens renouvelés ont continué à être positifs jusqu'à ce que l'enfant atteigne l'âge de sept semaines. Ils furent nettement négatifs à l'âge de 4 mois. Les méthodes de précipitation et de neutralisation utilisées ne montrèrent pas de signe de production d'anticorps contre le facteur L.E. chez le nourrisson. Il est difficile d'expliquer l'action de la barrière placentaire. Si, comme il est probable, les membranes placentaires n'agissent que comme ultra-filtre, le facteur L.E. n'existe alors dans la circulation maternelle que sous la forme d'une simple globuline-gamma, et il n'est pas fixé sur une quelconque molécule de grande dimension. Pour ces auteurs cependant, la présence du phénomène L.E. chez ce nouveau-né ne signifie pas que l'enfant est actuellement atteint, ou le sera ultérieurement, de lupus érythémateux généralisé. Il est plus probable que le facteur L.E. n'est qu'une partie du processus morbide et qu'il peut être transmis à travers la barrière placentaire sans provoquer la maladie chez l'enfant. Dans un second cas de BRIDGE et FOLEY, une femme enceinte étant atteinte de lupus érythémateux disséminé a donné le jour à un enfant indemne mais chez qui le phénomène L.E. a pu être mis en évidence dans le sang du cordon ombilical.

BERLYNE, SHORT et VICKERS ont également pu constater la transmission du facteur L.E. de deux femmes enceintes atteintes de lupus érythémateux disséminé, chez leurs nouveau-nés. Comme dans les cas précédents, les cellules L.E. avaient disparu du sang des nouveau-nés à partir de l'âge de sept semaines.

BURMAN et OLIVER enfin, ont décrit la pré-

sence de cellules L.E. dans le sang de la veine ombilicale chez un fœtus de vingt semaines au moment où une hystérotomie abdominale thérapeutique dut être pratiquée chez une femme de 25 ans atteinte de lupus érythémateux.

o

B - Cas de mère et enfant

GLAGOV et GECHMAN ont vu apparaître un lupus érythémateux généralisé mortel chez une femme de 44 ans et chez sa fille de 18 ans. MARLOW a fait une observation analogue.

Une femme de 33 ans est hospitalisée pour frissons, fièvre, arthralgies, douleur thoracique gauche, douleur abdominale dans le quadrant supérieur droit, tous ces symptômes étant apparus deux mois après une promenade sur une plage. A l'examen, on trouve un mauvais état général, avec fièvre à 38°3, dyspnée, cyanose modérée, sensibilité articulaire et musculaire à la palpation et à la mobilisation. Le test de la coagulation au L.E. est positif et plus de 50 p.100 des neutrophiles donnent le phénomène L.E. Le taux de séroalbumine est de 3,1 g p.100 et la séroglobuline est de 5,8 g p.100. Les examens radiographiques révèlent un épanchement pleural bilatéral, une hypertrophie de l'image cardiaque, l'électrocardiogramme est en faveur d'une péricardite. La malade est soumise à un traitement de prednisone, 6 mg deux fois par jour, après que les symptômes aient été jugulés par un traitement d'attaque de 120 mg de prednisone par jour pendant deux jours. La fille de la malade, âgée de six ans, son fils, âgé de 11 ans, sont in-

demnes. Mais la mère de la malade, une femme de 62 ans a présenté cinq ans plus tôt une péricardite avec épanchement avec atteinte profonde de l'état général et arthralgies. L'état s'aggrava quand elle apprit que la fille était atteinte de lupus érythémateux. Cinq ans après le début, la malade est pâle, fatiguée, sans aucun signe cutané, mais des adénomégalias, une splénomégalie, un murmure systolique important. Les tests biologiques confirment le diagnostic de lupus érythémateux. La symptomatologie devait disparaître en 24 heures de traitement par la prednisone à la dose de 80 mg par jour, réduite ensuite à 4 mg.

GLAGOV et GECHMAN, cités plus haut, avaient vu chez leur malade de 44 ans outre des signes généraux intenses, des lésions muco-membraneuses caractéristiques, une hypertrophie ganglionnaire généralisée, des nausées et vomissements, des lésions terminales des centres nerveux, une leucopénie, avec réduction des thrombocytes, anémie, élévation de la globuline sérique, présence à chaque examen de cellules L.E. dans le sang périphérique. L'évolution chez la fille de 18 ans fut aussi caractéristique et grave, avec en outre des altérations oculaires et rénales, et une issue fatale plus rapide.

Le cas français de GRUPPER et DAVID enfin, concerne une mère et son fils. Ce cas familial de lupus érythémateux d'allure subaiguë s'accompagnait d'anomalies humorales, accélération de la sédimentation globulaire, augmentation de l'haptoglobuline, réaction de BW faussement positive, leucopénie, granulopénie, pneumopathie de classification difficile, absence de cellules de Hargraves et de L.E. factor. Cette observation s'expliquerait

selon GRUPPER et DAVID par le passage du L.E. factor à travers le filtre placentaire et serait pour eux un argument en faveur d'une origine virale de la maladie, transmission héréditaire et virose n'étant pas incompatibles.

o

C - Cas de soeurs

AGRANAT, BERSOHN et LEWIS ont vu survenir un lupus érythémateux disséminé familial chez une femme de 30 ans et sa soeur de 45 ans. La première malade a été suivie pendant cinq ans pour arthrite avant que le diagnostic de L.E. ait pu être porté. La soeur présentait depuis six ans un tableau anatomoclinique évoluant sous le masque d'une arthrite rhumatismale ; ce n'est qu'au bout de ces six années que le diagnostic de lupus érythémateux fut porté.

Sur une fratrie de 14 membres, trois étaient atteints de lupus érythémateux, selon l'observation de LEONHARDT. Dans ces cas, il existait un taux élevé de gamma-globuline sérique, ce qui fut également retrouvé chez 5 frères et soeurs sans lupus érythémateux. Il pourrait s'agir, selon LEONHARDT, d'une tendance héréditaire à l'hyper-gammaglobulinémie menant dans certains cas au lupus érythémateux.

Cette coexistence est intéressante car elle permettrait de supposer que des facteurs héréditaires peuvent jouer un rôle dans l'étiologie du lupus érythémateux généralisé.

MARLOW et ses collaborateurs ont suivi le cas de deux soeurs. Une fille de 16 ans est vue pour éruption cutanée de la face à la suite d'un coup de soleil sévère. Pendant quelques semaines, il s'y ajoute de la fièvre, des arthralgies, une fatigue extrême. L'examen montre qu'il s'agit d'un érythème occupant les joues, le dos du nez, les oreilles, les avant-bras. Au niveau des saillies osseuses articulaires, il existe des lésions atrophiques hyperpigmentées, les articulations des extrémités sont déformées avec limitation de la mobilité, une adénomégalie généralisée, une hépato-splénomégalie ; un murmure systolique apical.

Le taux d'albumine sérique est de 2,4 g p.100, les globulines sériques sont à 4,8 g p.100. L'évolution se fait par des poussées et des rémissions, jusqu'à la mort qui survient quatre ans après le premier examen, pratiqué par MARLOW. A l'autopsie, on devait trouver les principaux critères du L.E. généralisé, endocardite verruqueuse mitrale, myocardite focale, rate envahie de tissu conjonctif en anneaux concentriques entourant les petites artères. 20 p.100 environ des glomérules rénaux étaient atteints, avec aspect en anse de fil de fer.

La soeur de la malade a été amenée par sa mère devant la constatation des symptômes qui avait emporté la première malade ; à 15 ans, la malade présente une pigmentation diffuse jugale à la suite d'un coup de soleil, et s'aggravant à chaque exposition actinique. Pendant onze ans, ce signe cutané résume toute la maladie, mais brusquement il augmente, s'étend sur le nez, s'accompagne de fatigue, d'arthralgies vagues, sans fièvre. On trouve une hypertrophie des gan-

glions cervicaux et rétro-auriculaires, des douleurs articulaires vagues. Le coeur, le foie, la rate, la tension artérielle sont normaux. La réponse du test de coagulation de L.E. est équivoque ; Kahn et Wassermann sont - faussement - positifs. La séro-albumine est à 4,4 g p.100 la séro-globuline à 4,7 g p.100. Le reste des examens est négatif. La malade sort de l'hôpital, sans traitement. Elle revient deux mois plus tard avec une angine, des arthralgies intenses, une fièvre entre 38°9 et 39°4. On donne du phosphate de chloroquinine à dose progressive ; de 250 à 750 mg par jour, sans résultat. Mais les symptômes disparaissent lorsqu'on donne de la prednisone, 40 mg par jour puis cette dose est abaissée à 20 mg mais les symptômes réapparaissent lorsque la dose est réduite davantage. Une poussée sévère nécessite l'hospitalisation et l'administration de doses élevées de corticostéroïdes, six mois plus tard, on peut cependant à nouveau réduire les quantités à une dose d'entretien, 7,5 mg de prednisone par jour pendant la dernière année. La petite malade mène une vie scolaire normale, sans fatigue excessive. Aux dernières nouvelles, le test de L.E. demeurait positif.

o

D - Jumeaux univitellins

En 1951, M.W. DAVIS et G.H. GUTRIDGE publiaient l'observation d'un lupus érythémateux disséminé chez deux jumelles monozygotes. Chez l'une d'elles seulement, il existait en outre un diabète sucré.

C'est une observation analogue que devait décrire, en 1958 C.O. WAGENHALS avec son collaborateur P.A. BURGESSON : un lupus érythémateux disséminé chez deux jumeaux monozygotes. Dans les deux cas, on ne put éviter que l'évolution se fasse vers la mort. Les auteurs ne purent obtenir l'autorisation d'une vérification nécropsique. Ils disent n'avoir trouvé, comme observation analogue que celle de DAVIS et GUTTRIDGE, que nous avons citée plus haut.

o

Ces cas familiaux n'apportent que peu de notions pathogéniques concernant le lupus érythémateux disséminé, encore quelques unes de ces notions sont-elles négatives.

Le passage transplacentaire du facteur L.E. est une constatation extrêmement importante et l'on pourrait admettre que c'est par cette voie que s'expliquent les cas frappant une mère et son enfant, même tardivement. Mais lorsque ce passage placentaire a été prouvé, par constatation de corps L.E. dans le sang foetal, l'enfant est toujours indemne de lupus érythémateux. Autrement dit, on peut être pendant quelques semaines ou quelques mois porteur de facteur L.E. sans pour cela réaliser la maladie. Pour que celle-ci apparaisse, il faut sans doute que le facteur L.E. agisse sur un terrain favorable, qu'il soit soumis à des influences favorisantes, ou déclenchantes, sur lesquelles nous ne sommes toujours pas renseignés.

Les atteintes, chez plusieurs membres d'une même fratrie rendraient compte, précisément,

d'une identité du terrain, de facteurs favorisants, a fortiori lorsque ces frères et soeurs sont jumeaux. L'existence d'une hypergamma-globulinémie associée dans les cas de L.E. familiaux pourrait également représenter un argument en faveur d'une tendance héréditaire, d'un facteur constitutionnel. Sur le plan pratique, ces cas familiaux doivent, malgré leur rareté, apporter des éléments intéressants.

Dans la plupart des observations rapportées, isolées ou familiales, le diagnostic a été extrêmement tardif, et des années se sont écoulées pendant lesquelles les manifestations pathologiques ont reçu des étiquettes diverses, généralement de la série arthritique et rhumatismale. S'il faut davantage penser à un lupus érythémateux, qui peut fort bien évoluer en l'absence de tout signe cutané, au moins au début, il faut a fortiori envisager ce diagnostic lorsque des faits analogues se sont déjà produits chez la mère, chez une soeur.

Le lupus érythémateux généralisé conserve à peu près intact son secret pathogénique, et si le facteur spécifique est connu, il reste à déterminer le pourquoi de son action pathogène chez certains, et non pas chez tous. Ce n'est qu'en multipliant les observations, les recherches, les considérations dogmatiques que l'on fera avancer le problème. C'est dans cet esprit que nous avons réalisé la présente étude, qui met à portée des chercheurs ultérieurs des faits disparates, épars dans la littérature, et que nous avons ici pu réunir et discuter.

- V -

CONCLUSIONS

-:-

I - Après avoir été considéré comme une affection purement cutanée, le lupus érythémateux, grâce à des acquisitions histopathologiques et biologiques, peut aujourd'hui être considéré comme une maladie générale, de système, intéressant le collagène aussi bien au niveau du derme que des viscères et plus particulièrement des vaisseaux.

II - Des éléments spécifiques à la maladie, des aspects pathognomoniques, ont été apportés grâce à la découverte des "cellules L.E." et du "facteur L.E.". Mais il restait à préciser l'étiopathogénie de la maladie. La syphilis étant exclue, de même que le B.K. et le streptocoque, on a été amené à penser que le lupus érythémateux représentait une réaction tissulaire pathologique à des influences sans doute diverses s'exerçant sur un terrain prédisposant, peut-être héréditairement. C'est pourquoi l'étude des cas familiaux a paru particulièrement importante dans l'avancement du problème.

III - Nous avons pu réunir quelques cas familiaux, intéressant :

- la mère et la fille,
- deux soeurs, deux jumelles.

La notion de passage du facteur L.E. par voie transplacentaire, d'une femme atteinte de la maladie, au nouveau-né qui demeurera

indemne, bien que conservant ce facteur pendant quelques semaines ou quelques mois, pose plus de problèmes pathogéniques qu'elle n'en résoud.

IV - C'est surtout sur le plan pratique que des progrès ont été réalisés ; le lupus érythémateux reste trop souvent et trop longtemps atypique ou polymorphe dans ses atteintes articulaires, ganglionnaires, viscérales, pour que le diagnostic clinique puisse en être fait précocement. L'aspect histo-pathologique et histochimique des lésions, les séro-réactions, si elles sont pratiquées systématiquement dans les cas suspects, doivent pouvoir permettre l'établissement du diagnostic et la mise en oeuvre du traitement, dans lequel la prednisonne figure aussi bien à doses élevées, d'attaque, qu'à doses faibles d'entretien.

-:-

Vu :
Le Président :
signé : A. LEMAIRE

Vu :
Le Doyen :
signé : L. BINET

Vu et Permis d'Imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
signé : Jean SARRAILH

- VI -

BIBLIOGRAPHIE

-:-

- A.L. AGRANAT, I. BERSOHN, S.M. LEWIS
Familial disseminated lupus erythematosus
South African Med. Journ. XXXI
pages 258-260 16 mars 1957.
- G.M. BERLYNE, I.A. SHORT, C.F.H. VICKERS
Placental transmission of L.E. factor
Lancet II pages 15-16.6 Juillet 1957
- P. BONDET
Lupus érythémateux évoluant chez la mère et la fille.
Soc. Fr. Dermatol.
Réunion Lyon 7 décembre 1951
- R.G. BRIDGE, F.E. FOLEY
Placental transmission of lupus erythematosus factor.
Am. Journ. Med. Sc. CCXXVII
pages 1-8 Janvier 1954.
- D. BURMAN, R.A.M. OLIVER
Placental transfer of lupus erythematosus factor.
Journ. Clin. Pathol. XI pages 43-44
Janvier 1958
- M.W. DAVIS, G.H. GUTRIDGE
Disseminated lupus erythematosus in identical twin sisters associated with

diabetes mellitus in one case.
Journ. Missouri Med. Assoc. XLVIII
pages 446-450 Juin 1951

S. GLAGOV, E. GECHMAN
Familial occurrence of disseminated
lupus erythematosus.
New. Engl. Journ. Med. CCLV
pages 936-940 15 novembre 1956

C. GRUPPER, J. DAVID
Lupus érythémateux familial chez la
mère et le fils.
Soc. Fr. Dermatol. 10 novembre 1955.

T. LEONHARDT
Familial hypergammaglobulinemia and
systemic lupus erythematosus.
Lancet II pages 1200-1203
14 décembre 1957

V.A. Mac KUSICK
Genetic factors in diseases of connec-
tive tissue : survey of present status
of knowledge.
Am. Journ. Med. XXVI pages 283-302
Février 1959.

A.A. MARLOW, H.D. PEABODY, W.R. NICKEL
Familial occurrence of systemic lupus
erythematosus.
Journ. Am. Med. Assoc. CLXXIII
pages 1641-1643 13 août 1960.

F. MIJER, R.N. OLSEN
Transplacental passage of the L.E.
factor.
Journ. of Ped. LII pages 690-693
Juin 1958

B. PIROFSKY, M.A. SHEARN

Familial occurrence of disseminated
lupus erythematosus.

New York Journ. Med. LIII

pages 3022-3024 15 décembre 1953

V.D. TIKHONOV-BUGROV

Un cas de dermatite familiale prenant
un aspect clinique de type de lupus
érythémateux aigu.

Vest. Vener. Moskva IV

pages 38-41 1951 (en russe).

C.O. WAGENHALS, P.A. BURGESSON

Systemic lupus erythematosus in iden-
tical twins.

New York Journ. Med. LVIII pages 98-
101 1er janvier 1958.

WATRIN, B. DUPERRAT, BEUREY, PAUTRIER

Le lupus érythémateux aigu.

VIIIème Congrès Assoc. Dermatol.

Syphil. de langue française.

Nancy, mai 1953.

TABLE DES MATIERES

-:-

	Pages
I - Introduction	15
II - Rappel anatomoclinique	21
III - Etiopathogénie	27
IV - Les formes familiales	32
A) Passage transplacentaire du facteur L.E.	32
B) Cas de mère et enfant	34
C) Cas de soeurs	36
D) Cas de jumeaux univitellins	38
V - Conclusions	41
VI - Bibliographie	43

-:-

SERMENT

--

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque !

--

